

**PLATINUM (IV) COMPLEX AND MEDICINE CONTAINING THE SAME****Publication number:** JP10251285**Publication date:** 1998-09-22**Inventor:** MOGI KINICHI; KAMIYA HIDEHIKO; OTSUKA MARI;  
MIZUNO HIROYUKI; SATO SUSUMU**Applicant:** SS PHARMACEUTICAL CO**Classification:****- international:** **A61K31/55; C07F15/00; A61K31/55; C07F15/00;**  
(IPC1-7): C07F15/00; A61K31/55**- European:** C07F15/00N7B**Application number:** JP19970060645 19970314**Priority number(s):** JP19970060645 19970314**Also published as:**

EP0864578 (A2)

US5902826 (A1)

EP0864578 (A3)

CN1193627 (A)

**Report a data error here****Abstract of JP10251285**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the subject novel platinum complex that comprises a specific diamine platinum (IV) complex and is useful as an anti-malignant tumor action because it has excellent anti-malignant tumor action and has high safety with reduced side-effect such as nephrotoxicity and is effective when it is give orally. **SOLUTION:** This is a novel diamine-platinum (IV) complex represented by formula I [R<1> and R<2> incorporate to form a 1,2-cycloalkanediamine of 5-8 carbon atoms of formula II (R<5> is H, acetyl, trifluoroacetyl, benzoyl) (having all of the 3 kinds of possible stereo structure-cis(R,S), trans (1S,2S), trans (1R,2R)-); R<3> and R<4> are each H, the formula: R<6> CO- (R<6> is an alkyl, an aryl); two Xs are malonic acid residue which may bear a substituent O-O coordinating to Pt, glycolic acid residue and O,N-coordinating N-acylamino acid residue]. This complex is prepared by treating a Pt (II) complex of formula III with hydrogen peroxide followed by, when necessary, acylating.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-251285

(43) 公開日 平成10年(1998) 9月22日

(51) Int.Cl.<sup>9</sup>

識別記号

F I

C 0 7 F 15/00

C 0 7 F 15/00

F

A 6 1 K 31/55

A 6 1 K 31/55

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号

特願平9-60645

(22) 出願日

平成9年(1997) 3月14日

(71) 出願人 000102496

エスエス製薬株式会社

東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号

(72) 発明者 茂木 錦一

千葉県成田市加良部5-3-2-304

(72) 発明者 神谷 英彦

千葉県成田市吾妻2-2-21-404

(72) 発明者 大塚 真理

千葉県習志野市谷津4-7-15-704

(72) 発明者 水野 博之

千葉県印旛郡富里町日吉台1-24-19

(72) 発明者 佐藤 進

千葉県成田市玉造6-15-5

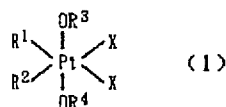
(74) 代理人 弁理士 有賀 三幸 (外3名)

(54) 【発明の名称】 白金 (I V) 錯体及びこれを含有する医薬

(57) 【要約】

【解決手段】 式 (1)

【化1】



〔式中、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は一緒になって  $\text{R}^5\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$  (ここで  $\text{R}^5$  は H、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、シクロアルキルカルボニル基、メタンスルホニル基を示す。) 又は  $\text{C}_5-8$  の 1, 2-シクロアルカンジアミンを示し、 $\text{R}^3$  及び  $\text{R}^4$  は H、基  $\text{R}^6\text{CO}-$  ( $\text{R}^6$  はアルキル基、ハロゲノアルキル基、シクロアルキル基、アリール基又はアラールキル基を示す。) を示し、2個の X は一緒になって、白金に O、O-配位する置換基を有していてもよいマロン酸残基、グリコール酸残基又は O、N-配位する N-アシルアミノ酸残基を示す。〕で表されるジアミン白金 (IV) 錯体及びこれを含有する医薬。

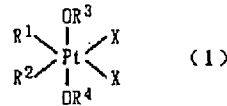
【効果】 ジアミン白金 (IV) 錯体は優れた抗腫瘍作用

を有し、安全性が高く、かつ経口投与でも有効であることから、抗腫瘍剤として有用である。

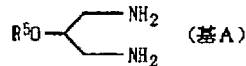
## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(1)

【化1】

【式中、R<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> は一緒になって基A

【化2】



(ここでR<sup>5</sup> は水素原子、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、シクロアルキルカルボニル基、メタンスルホニル基を示す。)又は炭素数5～8の1, 2-シクロアルカンジアミン(3種の可能な立体構造-シス(R, S)、トランス(1S, 2S)、トランス(1R, 2R)-をすべて含む。)を示し、R<sup>3</sup> 及びR<sup>4</sup> は同一又は異なって水素原子、基R<sup>6</sup>CO- (ここでR<sup>6</sup> は直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、ハロゲン原子を有するアルキル基、シクロアルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す。)を示し、2個のXは一緒になって、白金にO、O-配位する置換基を有していてもよいマロン酸残基、グリコール酸残基又はO、N-配位するN-アシルアミノ酸残基を示す。)で表されるジアミン白金(IV)錯体。

【請求項2】 請求項1記載のジアミン白金(IV)錯体を有効成分とする医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は悪性腫瘍の治療効果に優れた白金(IV)錯体及びこれを含有する医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、悪性腫瘍は死亡原因のトップとなり、これに対し種々の抗悪性腫瘍剤が開発されている。このうち白金錯体としては既にシスプラチンが用いられている。しかしながら、シスプラチンは副作用として、重篤な腎障害を起こすことがありその使用を制限されることがあった。また、水及び有機溶媒に難溶の為投与経路も限定されていた。そこで、シスプラチンの腎毒性を軽減し、水溶性を高めた誘導体としてカルボプラチン(最新医学、41(3)、509(1986))が開発され、上市されている。近年、シスプラチンやカルボプラチンに代表される二価の白金錯体の他にイプロプラチン(特開昭57-77694号公報に記載の化合物)に代表される四価の白金錯体が開発され、抗腫瘍効果を示すことが、特開昭61-33192号公報、特開昭61-7283号公報、特開昭62-207283号公報、特開平1-294684号公報、特開平2-4797号

公報、特開平2-96523号公報、特開平8-20594号公報、特開平8-27174号公報、特開平8-259581号公報等に示されている。これら、四価の白金錯体は水溶性に優れ腎毒性も低く、一部は脂溶性も高く経口投与が可能になる等の特長を有しているが、その抗腫瘍効果は必ずしも満足のいくものではなかった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、抗腫瘍効果に優れ、かつ経口投与可能な医薬を提供することにある。

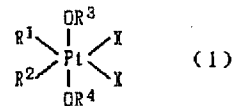
【0004】

【課題を解決するための手段】かかる実情に鑑み本発明者は鋭意研究を行った結果、下記一般式(1)で表される新規な白金(IV)錯体が上記課題を解決し、悪性腫瘍などの治療に有効な医薬となり得ることを見出し本発明を完成した。

【0005】すなわち、本発明は次の一般式(1)

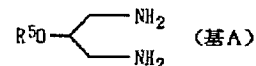
【0006】

【化3】

【0007】【式中、R<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> は一緒になって基A

【0008】

【化4】



【0009】(ここでR<sup>5</sup> は水素原子、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、シクロアルキルカルボニル基、メタンスルホニル基を示す。)又は炭素数5～8の1, 2-シクロアルカンジアミン(3種の可能な立体構造-シス(R, S)、トランス(1S, 2S)、トランス(1R, 2R)-をすべて含む。)を示し、R<sup>3</sup> 及びR<sup>4</sup> は同一又は異なって水素原子、基R<sup>6</sup>CO- (ここでR<sup>6</sup> は直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、ハロゲン原子を有するアルキル基、シクロアルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す。)を示し、2個のXは一緒になって、白金にO、O-配位する置換基を有していてもよいマロン酸残基、グリコール酸残基又はO、N-配位するN-アシルアミノ酸残基を示す。)で表されるジアミン白金(IV)錯体を提供するものである。

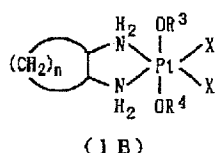
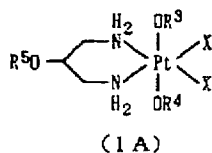
【0010】また、本発明は、上記ジアミン白金(IV)錯体(1)を有効成分とする医薬を提供するものである。

【0011】

【発明の実施の形態】式(1)のジアミン白金(IV)錯体は、R<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> で示されるジアミン類によって、次の(1A)及び(1B)に大別される。

【0012】

【化5】



【0013】(式中、nは3～6の数を示し、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びXは前記と同じ)

【0014】式(1)、(1A)及び基A中、R<sup>5</sup>で示されるシクロアルキルカルボニル基としては、総炭素数4～9のシクロアルキルカルボニル基が好ましく、例えばシクロプロパンカルボニル基、シクロブタンカルボニル基、シクロペンタンカルボニル基、シクロヘキサンカルボニル基等が挙げられる。また炭素数5～8の1, 2-シクロアルカンジアミンとしては、1, 2-シクロペンタンジアミン、1, 2-シクロヘキサンジアミン、1, 2-シクロヘプタンジアミン等が挙げられる。

【0015】また、R<sup>6</sup>で示される直鎖又は分岐鎖のアルキル基としては、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が好ましく、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等が挙げられる。また、ハロゲン原子を有するアルキル基としては、1～3個のハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素など)を有する炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が挙げられ、例えばトリフルオロメチル基、クロロエチル基、クロロプロピル基等が挙げられる。シクロアルキル基としては、炭素数3～8のシクロアルキル基が挙げられ、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。また、アリール基としては、炭素数6～10のアリール基が挙げられ、例えばフェニル基、トリル基、キシリル基、ナフチル基等が挙げられる。アラール基としては、フェニル-C<sub>1-4</sub>-アルキル基が挙げられ、例えばベンジル基、フェネチル基等が挙げられる。

【0016】白金にO、O-配位する置換基を有していてもよいマロン酸残基としては、マロン酸残基、α-(C<sub>1-6</sub>アルキルマロン酸残基、α, α-ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)マロン酸残基、α-C<sub>3-8</sub>シクロアルキルマロン酸残基等が挙げられる。N-アシルアミノ酸残基としては、N-C<sub>2-8</sub>アルカノイル-α-アミノ酸残基が挙げられ、N-アセチルグリシン残基、N-アセチルアラニン残基、N-アセチルバリン残基、N-アセチロイシン残基、N-アセチルイソロイシン残基等が挙げられる。なお、O、O-配位とは、マロン酸の場合の2つのカルボキシル基が白金に配位していることをいい、グリ

コール酸の場合ヒドロキシル基とカルボキシル基が白金に配位していることをいう。O、N-配位とは、アミノ酸のアミノ基とカルボキシル基が白金に配位していることをいう。

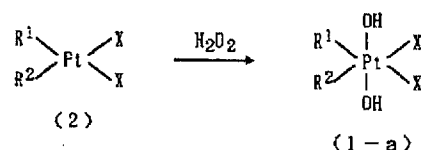
【0017】本発明のジアミン白金(IV)錯体(1)には、水和物等の溶媒和物も含まれる。また、本発明化合物は、種々の立体構造をとり得るが、いずれの立体構造の場合も本発明に含まれる。

【0018】本発明のジアミン白金(IV)錯体は、例えば次のA法～E法に従って製造することができる。

【0019】

【化6】

(A法)



(1-a)

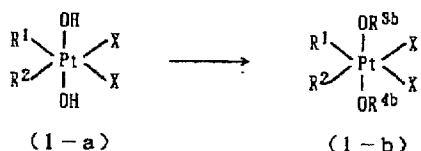
【0020】(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びXは前記と同じ)

【0021】すなわち、白金(II)錯体(2)の水溶液に、1～10当量、好ましくは2～5当量の30%過酸化水素水を加え20～80℃、好ましくは40～60℃にて1～5時間反応させ本発明化合物(1-a)を得る。ここで原料となる白金(II)錯体(2)は特開平1-156989号公報、特開平2-256690号公報に記載された方法、あるいは公知の方法により合成できる。

【0022】

【化7】

(B法)



(1-b)

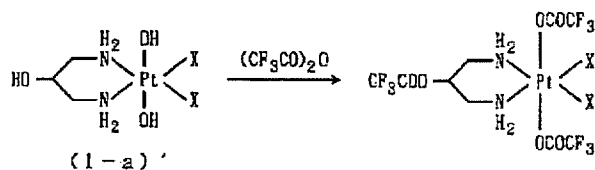
【0023】(式中、R<sup>3b</sup>及びR<sup>4b</sup>はR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>で示した基のうち水素原子以外の基を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びXは前記と同じ)

【0024】すなわち、化合物(1-a)に、無溶媒あるいは無水の溶媒中、2～10当量、好ましくは3～5当量のカルボン酸活性体を0～60℃、好ましくは20～40℃にて2～8時間反応させ本発明化合物(1-b)を得る。無水の溶媒としては、トルエン、ヒリジン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等を挙げることができ、カルボン酸活性体としては、酸無水物、酸ハライド等を挙げることができる。

【0025】

【化8】

〔C法〕



【0026】(式中、Xは前記と同じ)

【0027】すなわち、A法により合成できる化合物

(1-a)のうち、アミンとして1,3-ジアミノ-2-プロパノールを有する化合物(1-a)'に無水トリ

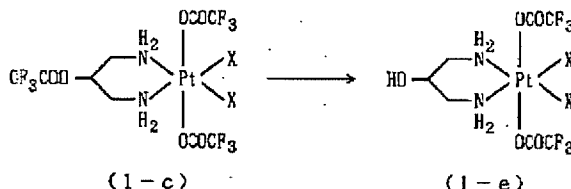
〔D法〕

【0029】(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びXは前記と同じ)

【0030】すなわち、B法により合成できる化合物

(1-b)のうち、アミンとして1,3-ジアミノ-2-プロパノールを有する化合物(1-b)'に、無水の溶媒中、2~10当量、好ましくは3~5当量のカルボン酸活性体あるいはスルホン酸活性体を0~60℃、好ましくは20~40℃にて2~8時間反応させ本発明化

〔E法〕



【0032】(式中、Xは前記と同じ)

すなわち、C法により合成できる化合物(1-c)を低級アルコール、好ましくはメタノール中、20~50℃にて4~24時間反応させ本発明化合物(1-e)を得る。

【0033】以上により合成した本発明化合物は常法により精製でき、更に純粋なものを得ることができる。

【0034】後記実施例に示す如く、本発明の白金錯体は優れた抗腫瘍作用及び安全性を有するものである。本発明白金錯体を抗腫瘍剤等の医薬として使用する場合、その投与量は患者の体重、年齢、性別、投与方法、体調、病状などにより異なるが、経口投与の場合は体重1kg当り一日1~50mg、非経口投与の場合は体重1kg当り一日0.5~18mg程度が適当である。

【0035】本発明の医薬は、通常の方法で錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐剤などの種々の剤形とすることができる。経口用固型製剤を製造す

るには、本発明化合物に賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤、増量剤、被覆剤、糖衣剤などを加えた後、常法により錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、坐剤等とする。注射剤を調製する場合は、本発明化合物を必要に応じて注射用蒸留水、生理食塩水、5%ブドウ糖水溶液、エタノール水、グリセリン水、プロピレングリコール水等に溶解し、常法により皮下、静脈内もしくは筋肉内注射剤とする。坐剤を製するには、カカオ脂又は中鎖脂肪酸グリセリンエステル基剤等に本発明化合物を加え、加温混和した後、常法により坐剤を製する。これらの投与形態のうち好ましい形態は注射剤又は経口剤であり、特に好ましい形態は経口剤である。

【0028】

【化9】

合物(1-d)を得る。無水の溶媒としてはトルエン、ピリジン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等を挙げることができ、カルボン酸及びスルホン酸活性体としては、酸無水物、酸ハライド等を挙げることができる。

【0031】

【化10】

【0036】

【実施例】以下、実施例を挙げて更に詳細に本発明を説明するが本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

## 【0037】実施例1(化合物1)

1. 1-シクロブタンジカルボキシラト(1, 3-ジアミノ-2-プロパノール)白金(II) 3.15g(7.4ミリモル)を水50mlに50℃に加熱して溶かし、ここへ、30%過酸化水素水2mlを加え更に2時間反応させた。反応終了後、濃縮し析出した白色結晶を濾取し少量の冷水にて洗浄した後減圧乾燥して1, 1-シクロブタンジカルボキシラト トランス-ジヒドロキソ(1, 3-ジアミノ-2-プロパノール)白金(IV)の白色結晶2.80g(収率82.5%)を得た。

## 【0038】融点 210-215℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(重水) 4.45(1H,t), 2.9-3.0(2H,m), 2.66(4H,t), 2.3-2.5(2H,m), 2.03(2H,quint.)

## 【0039】実施例2(化合物2)

実施例1において1, 1-シクロブタンジカルボキシラト(1, 3-ジアミノ-2-プロパノール)白金(II)の代わりに(グリコラト-O, O')(1, 3-ジアミノ-2-プロパノール)白金(II) 2.40g(6.7ミリモル)を用い、他は実施例1と同様にして、トランス-ジヒドロキソ(グリコラト-O, O')(1, 3-ジアミノ-2-プロパノール)白金(IV)の白色結晶2.10g(収率79.8%)を得た。

## 【0040】融点 185-200℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(重水) 4.41(1H,t), 4.25-4.35(2H,m), 2.9-3.0(2H,m), 2.6-2.8(1H,m), 2.35-2.55(1H,m)

## 【0041】実施例3(化合物3)

実施例1において、1, 1-シクロブタンジカルボキシラト(1, 3-ジアミノ-2-プロパノール)白金(II)の代わりに(N-アセチルグリシナト-N, O)(1, 3-ジアミノ-2-プロパノール)白金(II) 2.48g(6.2ミリモル)を用い、他は実施例1と同様にして、(N-アセチルグリシナト-N, O)トランス-ジヒドロキソ(1, 3-ジアミノ-2-プロパノール)白金(IV)の白色結晶2.58g(収率95.9%)を得た。

## 【0042】融点 210-215℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(重水) 4.40(1H,t), 4.37(2H,AB q), 3.0-3.1(1H,m), 2.9-3.0(1H,m), 2.6-2.8(1H,m), 2.2-2.4(1H,m), 2.13(3H,s).

## 【0043】実施例4(化合物4)

実施例1において、1, 1-シクロブタンジカルボキシラト(1, 3-ジアミノ-2-プロパノール)白金(II)の代わりに(N-アセチルグリシナト-N, O)(トランス(1R, 2R)-1, 2-シクロヘキサンジアミン)白金(II) 2.12g(5ミリモル)を用い、他は実施例1と同様にして、(N-アセチルグリシナト-N, O)トランス-ジヒドロキソ(トランス(1R, 2R)-1, 2-シクロヘキサンジアミン)白金(IV)の白色結晶1.85g(収率80.8%)を得た。

## 【0044】融点 210-215℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(重水) 4.34(2H,AB q), 2.7-2.9(2H,m), 2.25-2.35(2H,m), 2.15(3H,s), 1.45-1.70(4H,m), 1.2-1.3(2H,m)

## 【0045】実施例5(化合物5)

1, 1-シクロブタンジカルボキシラト トランス-ジヒドロキソ(1, 3-ジアミノ-2-プロパノール)白金(IV)(化合物1) 1.4g(3ミリモル)を無水酢酸15mlに懸濁し室温にて5時間、次いで40℃にて3時間反応させた。冷後、エーテルにて希釈し析出した白色粉末を濾取し、トランス-ビスアセタト(1, 1-シクロブタンジカルボキシラト(1, 3-ジアミノ-2-プロパノール)白金(IV)の白色粉末1.36g(収率83.3%)を得た。

## 【0046】融点 200-205℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(重水) 4.43(1H,t), 2.8-2.9(2H,m), 2.61(2H,t), 2.53(2H,t), 2.3-2.4(2H,m), 2.05(3H,s), 2.03(3H,s), 1.97(2H,quint.)

## 【0047】実施例6(化合物6)

実施例5において、1, 1-シクロブタンジカルボキシラト トランス-ジヒドロキソ(1, 3-ジアミノ-2-プロパノール)白金(IV)の代わりに(N-アセチルグリシナト-N, O)トランス-ジヒドロキソ(1, 3-ジアミノ-2-プロパノール)白金(IV)(化合物3) 1.00g(2.5ミリモル)を用い、他は実施例5と同様にして(N-アセチルグリシナト-N, O)トランス-ビスアセタト(1, 3-ジアミノ-2-プロパノール)白金(IV)の白色粉末650mg(収率54.3%)を得た。

## 【0048】融点 195-200℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(重水) 4.38(1H,t), 4.26(2H,AB q), 2.9-3.0(1H,m), 2.75-2.85(1H,m), 2.6-2.7(1H,m), 2.1-2.3(1H,m), 2.09(6H,s), 2.08(3H,s)

## 【0049】実施例7(化合物7)

実施例5において、1, 1-シクロブタンジカルボキシラト トランス-ジヒドロキソ(1, 3-ジアミノ-2-プロパノール)白金(IV)の代わりに、(N-アセチルグリシナト-N, O)トランス-ジヒドロキソ(トランス(1R, 2R)-1, 2-シクロヘキサンジアミン)白金(IV)(化合物4) 1.80g(3.9ミリモル)を用い、他は実施例5と同様にしてトランス-ビスアセタト(N-アセチルグリシナト-N, O)(トランス(1R, 2R)-1, 2-シクロヘキサンジアミン)白金(IV)の黄白色粉末1.27g(収率60.1%)を得た。

## 【0050】融点 180-185℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(重水) 4.28(2H,m), 2.70-2.85(2H,m), 2.20-2.35(2H,m), 2.12(3H,s), 2.07(6H,s), 1.4-1.7(4H,m), 1.2-1.3(2H,m)

## 【0051】実施例8(化合物8)

(N-アセチルグリシナト-N, O)トランス-ジヒド

ロキソ(トランス(1R, 2R)-1, 2-シクロヘキサンジアミン)白金(IV) 1.83g(4ミリモル)をトルエン10mlに懸濁しピリジン0.4mlを加えた。ここへ室温にて、無水安息香酸4.1g(18ミリモル)を加え一夜反応させた。反応液を濃縮しエーテルを加え析出した粉末を濾取した。この粉末をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(N-アセチルグリシナト-N, O)トランス-ベンゾアト ヒドロキソ(トランス(1R, 2R)-1, 2-シクロヘキサンジアミン)白金(IV)の黄白色粉末0.62g(収率23.3%)を得た。

【0052】融点 200-205℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(重メタノール) 7.94(2H, m), 7.47(1H, m), 7.38(2H, m), 4.75(2H, AB q), 2.8-2.9(1H, m), 2.7-2.8(1H, m), 2.2-2.4(2H, m), 2.10(3H, s), 1.5-1.8(4H, m), 1.2-1.4(2H, m)

【0053】実施例9(化合物9)

(N-アセチルグリシナト-N, O)トランス-ジヒドロキソ(トランス(1R, 2R)-1, 2-シクロヘキサンジアミン)白金(IV) 1.83g(4ミリモル)をトルエン30mlに懸濁しピリジン1mlを加えた。ここへ室温にて、塩化ベンゾイル1.4g(10ミリモル)を加え4時間反応させた。反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(N-アセチルグリシナト-N, O)トランス-ビスベンゾアト(トランス(1R, 2R)-1, 2-シクロヘキサンジアミン)白金(IV)の黄色粉末0.9g(収率33.8%)を得た。

【0054】融点 200-205℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(重クロロホルム) 9.5(1H, br.), 8.7(1H, br.), 8.2(1H, br.), 7.8(1H, br.), 8.00(5H, m), 7.1-7.6(5H, m), 4.13(2H, s), 2.7-3.0(2H, m), 2.2-2.5(2H, m), 2.22(3H, s), 1.5-1.7(3H, m), 1.45(1H, m), 1.1-1.3(2H, m)

【0055】実施例10(化合物10)

実施例9において、塩化ベンゾイルの代わりにn-酪酸クロリドを用いた他は実施例9と同様にして(N-アセチルグリシナト-N, O)トランス-ビスブチラト(トランス(1R, 2R)-1, 2-シクロヘキサンジアミン)白金(IV)の黄色粉末1.38g(収率57.7%)を得た。

【0056】融点 125-130℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(重クロロホルム) 9.6(1H, br.), 8.3(1H, br.), 7.9(1H, br.), 7.6(1H, br.), 4.12(2H, AB q), 2.7-2.9(1H, m), 2.5-2.7(1H, m), 2.2-2.4(6H, m), 2.15(3H, s), 1.5-1.7(6H, m), 1.15-1.45(4H, m), 0.89(3H, t), 0.87(3H, t)

【0057】実施例11(化合物11)

1, 1-シクロブタンジカルボキシラト トランス-ジヒドロキソ(1, 3-ジアミノ-2-プロパノール)白

金(IV) 1.39g(3ミリモル)を無水トリフルオロ酢酸20mlに懸濁し室温にて3日間反応させた。析出した白色粉末を濾取して1, 1-シクロブタンジカルボキシラト トランス-ビストリフルオロアセタト(O-トリフルオロアセチル-1, 3-ジアミノ-2-プロパノール)白金(IV)の白色粉末1.5g(収率66.8%)を得た。

【0058】融点 195-200℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(重ジメチルホルムアミド) 8.58(2H, br.), 8.12(2H, br.), 5.94(1H, t), 3.2-3.3(2H, m), 2.9-3.1(2H, m), 2.7-2.8(2H, m), 2.37(2H, t), 1.91(2H, quint.)

【0059】実施例12(化合物12)

トランス-ビスアセタト 1, 1-シクロブタンジカルボキシラト(1, 3-ジアミノ-2-プロパノール)白金(IV)(化合物5) 1.1g(2ミリモル)をジメチルホルムアミド4mlに懸濁し、ここへピリジン4mlを加えた。次いで室温にて無水酢酸0.35mlを加え4時間反応させた。反応液をアセトンにて希釈し析出した白色粉末を濾取してトランス-ビスアセタト 1, 1-シクロブタンジカルボキシラト(O-アセチル-1, 3-ジアミノ-2-プロパノール)白金(IV)の白色粉末0.6g(収率51.1%)を得た。

【0060】融点 240-245℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(重水) 5.50(1H, t), 3.03(2H, d), 2.65(2H, t), 2.4-2.7(4H, m), 2.15(3H, s), 2.11(3H, s), 2.06(3H, s), 1.99(2H, quint.)

【0061】実施例13(化合物13)

(N-アセチルグリシナト-N, O)トランス-ジヒドロキソ(1, 3-ジアミノ-2-プロパノール)白金(IV) 1.14g(2.63ミリモル)をピリジン20mlに懸濁し、無水酢酸1.5mlを加え50℃にて2時間反応させた。反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム/アセトンより結晶化して(N-アセチルグリシナト-N, O)トランス-ジアセタト(O-アセチル-1, 3-ジアミノ-2-プロパノール)白金(IV)の黄白色結晶1.02g(収率69.3%)を得た。

【0062】融点 195-200℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(重クロロホルム+重メタノール) 11.5(1H, br.), 8.5(1H, br.), 6.8(1H, br.), 6.5(1H, br.), 5.31(1H, m), 4.16(2H, AB q), 2.8-3.0(3H, m), 2.2-2.3(1H, m), 2.17(3H, s), 2.09(3H, s), 2.07(3H, s), 2.06(3H, s)

【0063】実施例14(化合物14)

トランス-ビスアセタト 1, 1-シクロブタンジカルボキシラト(1, 3-ジアミノ-2-プロパノール)白金(IV) 1.1g(2ミリモル)をピリジン30mlに懸濁し、4, 4-ジメチルアミノピリジン0.1gを加えた。次いでここへ無水安息香酸0.678g(3ミリモル)を加え、50℃にて1時間反応させた。反応液を濃縮しアセトンを加え析出した白色粉末を濾取してトラン

スービスアセタト 1, 1-シクロブタンジカルボキシラト (O-ベンゾイル-1, 3-ジアミノ-2-プロパノール) 白金 (IV) の白色粉末 1.25 g (収率 96.3%) を得た。

【0064】融点 195-200°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (重ジメチルホルムアミド+重水) 8.1-8.2 (2H, m), 7.6-7.7 (1H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 5.65 (1H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 2.64 (2H, t), 2.47 (2H, t), 1.92 (3H, s), 1.89 (3H, s), 1.8-2.0 (3H, m)

【0065】実施例 15 (化合物 15)

実施例 14 において、トランス-ビスアセタト 1, 1-シクロブタンジカルボキシラト (1, 3-ジアミノ-2-プロパノール) 白金 (IV) の代わりに (N-アセチルグリシナト-N, O) トランス-ビスアセタト (1, 3-ジアミノ-2-プロパノール) 白金 (IV) 1.04 g (2ミリモル) を用い、他は実施例 14 と同様にして (N-アセチルグリシナト-N, O) トランス-ビスアセタト (O-ベンゾイル-1, 3-ジアミノ-2-プロパノール) 白金 (IV) の黄白色粉末 500 mg (収率 40.2%) を得た。

【0066】融点 160-165°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (重クロロホルム) 11.5 (1H, br. t), 8.1-8.2 (2H, m), 7.60 (2H, m), 7.46 (2H, m), 6.8 (1H, br. t), 6.4 (1H, br. t), 5.62 (1H, m), 4.11 (2H, AB q), 3.0-3.5 (3H, m), 2.3-2.5 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.04 (3H, s)

【0067】実施例 16 (化合物 16)

(N-アセチルグリシナト-N, O) トランス-ビスアセタト (1, 3-ジアミノ-2-プロパノール) 白金 (IV) 1.04 g (2ミリモル) をジメチルホルムアミド 10 ml に懸濁し、ピリジン 10 ml を加えた。ここへ室温にてシクロプロパンカルボン酸クロリド 0.5 g を加え 7 時間反応させた。反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー及びアルミナカラムクロマトグラフィーにて精製しイソプロピルエーテルにて粉末化して (N-アセチルグリシナト-N, O) トランス-ビスアセタト (O-シクロプロパンカルボニル-1, 3-ジアミノ-2-プロパノール) 白金 (IV) の黄色粉末 420 mg (収率 35.8%) を得た。

【0068】融点 145-150°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (重クロロホルム) 11.4 (1H, br. t), 8.4 (1H, br. t), 6.8 (1H, br. t), 6.2 (1H, br. t), 5.35 (1H, m), 4.14 (2H, m), 2.8-3.2 (3H, m), 2.1-2.3 (1H, m), 2.09 (3H, s), 2.06 (6H, s), 1.69 (1H, m), 1.26 (2H, m), 0.96 (2H, m)

【0069】実施例 17 (化合物 17)

(N-アセチルグリシナト-N, O) トランス-ビスアセタト (1, 3-ジアミノ-2-プロパノール) 白金

(IV) 1.04 g (2ミリモル) をピリジン 30 ml に懸濁し、室温にて無水メタンスルホン酸 450 mg を無水テトラヒドロフラン 10 ml に溶かして滴下した。そのまま 3 時間反応させた後、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (N-アセチルグリシナト-N, O) トランス-ビスアセタト (O-メタンスルホニル-1, 3-ジアミノ-2-プロパノール) 白金 (IV) の黄白色粉末 150 mg (収率 12.6%) を得た。

【0070】融点 190-195°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (重水) 5.48 (1H, t), 4.28 (2H, AB q), 3.34 (3H, s), 3.25 (1H, d), 3.15 (1H, d), 3.01 (1H, dd), 2.54 (1H, dd), 2.11 (6H, s), 2.10 (3H, s)

【0071】実施例 18 (化合物 18)

1, 1-シクロブタンジカルボキシラト トランス-ビストリフルオロアセタト (O-トリフルオロアセチル-1, 3-ジアミノ-2-プロパノール) 白金 (IV) (化合物 11) 3.26 g (5ミリモル) をメタノール 200 ml に懸濁し 40°C にて 6 時間反応させた。冷後、反応液を濃縮し得られた残渣にアセトンを加え、析出した白色粉末を濾取して 1, 1-シクロブタンジカルボキシラト トランス-ビストリフルオロアセタト (1, 3-ジアミノ-2-プロパノール) 白金 (IV) の白色粉末 2.18 g (収率 66.8%) を得た。

【0072】融点 195-200°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (重メタノール) 4.36 (1H, t), 2.7-2.8 (4H, m), 2.44 (2H, t), 2.2-2.4 (2H, m), 1.98 (2H, quint.)

【0073】試験例 1

マウス M5076 腫瘍に対する抗腫瘍性試験: マウス M5076 腫瘍  $1 \times 10^6$  個を、6 週齢の雄性 BDF<sub>1</sub> マウスの皮下 (s.c.) に移植し、その翌日から一日一回 5 日間薬物 (本発明化合物) を経口 (p.o.) 投与し、30 日間観察し、薬物処置群及び無処置群の平均腫瘍重量から、増殖抑制率 (GI) を求めた。また各サンプルの各用量毎の GI 値を基に、一次回帰直線より ID<sub>50</sub> 値 (5 回投与に於ける GI 値が、50% を示す用量) を、また用量設定時に得られた LD<sub>50</sub> 値 (単回腹腔内投与による 50% 致死用量) より治療係数 (TI) を算出した。被検薬はいずれも用時調製とし、薬物 (本発明化合物) をオリーブ油にハンディソニケーターを用い溶解あるいは懸濁調製した。投与用量は、マウス体重 10 g 当り 0.1 ml とした。その結果を表 1 に示す。なお、表中 GI<sub>max</sub> は死亡例のでない用量域に於ける GI の最大値 (%) 及びカッコ内にその用量 (mg/kg) を示す。

【0074】

【表 1】



M5076 reticulosarcoma(s.c.-p.o.) に対する抗腫瘍効果

被検薬	GI <sub>max</sub> (mg/kg)	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	ID <sub>50</sub> (mg/kg)	TI
シスプラチン	74.5(8.0)	18.0	3.2	5.6
カルボプラチン	75.3(256.0)	245.0	119.9	2.0
化合物1	95.6(32.0)	>200.0	<8.0	>25.0
化合物5	61.4(64.0)	353.0	38.4	9.2
化合物11	86.5(32.0)	176.5	10.2	17.3
化合物18	95.6(32.0)	176.8	9.6	18.4

【0075】

【発明の効果】本発明のジアミン白金(IV)錯体は優れた

抗腫瘍作用を有し、安全性が高く、かつ経口投与でも有効であることから、抗腫瘍剤として有用である。